ANNEXE I

LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES ET LES TAILLES D'EMBALLAGE DU MÉDICAMENT DANS LES ÉTATS MEMBRES

MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA FLUOXETINE AVEC AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS L'UNION EUROPÉENNE

États membres	**Titulaire d'autorisation de mise sur le marché**	**Nom de fantaisie**	**Dosage**	**Voie d'administration + Forme Pharmaceutique**	**Conditionnement / Taille de l'emballage**
Autriche	Eli Lilly Ges.m.b.H Barichgasse 40-41 1030 Wien	Fluctine	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70ml
Autriche	Eli Lilly Ges.m.b.H Barichgasse 40-41 1030 Wien	Fluoxetin	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70ml
Autriche	Eli Lilly Ges.m.b.H Barichgasse 40-41 1030 Wien	Fluctine	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14, 28
Autriche	Eli Lilly Ges.m.b.H Barichgasse 40-41 1030 Wien	Fluoxetin	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14, 28
Autriche	Eli Lilly Ges.m.b.H Barichgasse 40-41 1030 Wien	Fluctine	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28
Autriche	Eli Lilly Ges.m.b.H Barichgasse 40-41 1030 Wien	Fluoxetine	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70, 140 ml
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Fontex	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire

États membres	**Titulaire d'autorisation de mise sur le marché**	**Nom de fantaisie**	**Dosage**	**Voie d'administration + Forme Pharmaceutique**	**Conditionnement / Taille de l'emballage**
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	30mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée pack 21 Dose unitaire
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Fluoxetine 'Lilly'	20 mg	Gélule, voie orale Verte et Blanc Crème	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Fluoxetine 'Lilly'	20 mg	Gélule, voie orale Bleue et Blanche	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Fluoxetine 'Dista'	20 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	40mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	60mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire
Belgique	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Fontex	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Fontex	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 mL
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Fontex	20mg	Gélule, voie orale	N/A

États membres	Titulaire d'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Voie d'administration + Forme Pharmaceutique	Conditionnement / Taille de l'emballage
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Fonzac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 30, 100
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Fontex	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 30, 100
Finlande	Oy Eli Lilly Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Fontex	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 mL
Finlande	Oy Eli Lilly Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Fontex	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 10, 30, 100
Finlande	Oy Eli Lilly Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Fontex	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 and 100
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon avec pipette 70 ml
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Elindra	20 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 7, 14, 28, 70
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Fluoxétine Elsa	20 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 7, 14, 28, 70
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Fluoxétine RPG	20 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 7, 14, 28, 70
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Fluoxétine Lilly	20 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 7, 14, 28, 70
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Fontex	20 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 7, 14, 28, 70

États membres	Titulaire d'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Voie d'administration + Forme Pharmaceutique	Conditionnement / Taille de l'emballage
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 7, 14, 70
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Fluctine	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28, 70
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Fluoxetine Lilly	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28, 70
France	Lilly France S.A 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud	Prozac	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28, 70
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Fluctin	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Fluctin	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 20, 50, 100
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 20, 50, 100
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 20, 50, 100

États membres	Titulaire d'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Voie d'administration + Forme Pharmaceutique	Conditionnement / Taille de l'emballage
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 20, 50, 100
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 20, 50, 100
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 20, 50, 100
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 20, 50, 100
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweig 3 35396 Giessen	Fluctin	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 20, 50, 100
Grèce	Pharmaserve-Lilly SACI 15o KLM road Athens-Lamia, 145 64 KIFISSIA	Ladose	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70ml
Grèce	Pharmaserve-Lilly SACI 15o KLM road Athens-Lamia, 145 64 KIFISSIA	Ladose	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 12
Grèce	Pharmaserve-Lilly SACI 15o KLM road Athens-Lamia, 145 64 KIFISSIA	Ladose	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14
Grèce	Pharmaserve-Lilly SACI 15o KLM road Athens-Lamia, 145 64 KIFISSIA	Ladose	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 28
Grèce	Pharmabrand SACI 15o KLM road Athens-Lamia, 145 64 KIFISSIA	Fonzac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml
Grèce	Pharmabrand SACI 15o KLM road Athens-Lamia, 145 64 KIFISSIA	Fonzac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 12

États membres	Titulaire d'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Voie d'administration + Forme Pharmaceutique	Conditionnement / Taille de l'emballage
Islande	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Fontex	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml
Islande	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Fontex	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 30, 100
Islande	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 30, 100
Islande	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Fontex	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 30, 100
Islande	Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 2800 Lyngby	Fluoxin	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 30, 100
Irlande	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70ml
Irlande	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 2,28, 30, 98 Flacon 28, 30,98
Irlande	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA	Prozac	60mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 7,14,28,30,56,60,98 Flacon 28
Irlande	Dista Products Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA	Prozac	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 2, 28, 30, 100
Italien	Eli Lilly Italia S.p.A. Via Gramsci, 731 50019 Sesto Fiorentino (FI)	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 60 ml
Italien	Eli Lilly Italia S.p.A. Via Gramsci, 731 50019 Sesto Fiorentino (FI)	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 12, 28

États membres	Titulaire d'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Voie d'administration + Forme Pharmaceutique	Conditionnement / Taille de l'emballage
Italien	Eli Lilly Italia S.p.A. Via Gramsci, 731 50019 Sesto Fiorentino (FI)	Prozac	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 12, 28
Luxembourg	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	20 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14, 28, 56, Dose unitaire
Luxembourg	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Fontex	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire
Luxembourg	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	30 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 21
Luxembourg	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	40 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14
Luxembourg	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	60 mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14
Luxembourg	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28 Dose unitaire
Luxembourg	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Fontex	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28, 56 Dose unitaire
Luxembourg	Eli Lilly Benelux S.A. Rue de l'Etuve, 52-Bte 1 1000 Brussels	Prozac	20 mg/5 ml	Solution buvable	Flacon 70 ml, 140 ml
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon mit Pipette 70 ml
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 30, 60, 90 Emballage-EAV 50

États membres	Titulaire d'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Voie d'administration + Forme Pharmaceutique	Conditionnement / Taille de l'emballage
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten	Prozac	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 28, 56
Norvège	Eli Lilly Norway A.S. Grenseveien 99 N-0601 Oslo	Fluoxetin	20mg	Gélule, voie orale	30 Plaquette thermoformée 100 Plaquette thermoformée
Norvège	Eli Lilly Norway A.S. Grenseveien 99 N-0601 Oslo	Fontex	20mg	Comprimé dispersible	30 Plaquette thermoformée 100 Plaquette thermoformée
Portugal	Lilly Farma, Produtos Farmaceuticos, LDA, rua Dr. Antonio Borges n°4 - Piso3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Alges	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml 140 ml
Portugal	Lilly Farma, Produtos Farmaceuticos, LDA, rua Dr. Antonio Borges n°4 - Piso3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Alges	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14 28
Espagne	Dista S.A., Avda de la Industria, 30. Zona Industrial 28108 Alcobendas - Madrid	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70, 140 ml
Espagne	Dista S.A., Avda de la Industria, 30. Zona Industrial 28108 Alcobendas - Madrid	Prozac	20mg/5mL	Poudre pour suspension buvable	14, 28
Espagne	Dista S.A., Avda de la Industria, 30. Zona Industrial 28108 Alcobendas - Madrid	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 14, 28
Espagne	Dista S.A., Avda de la Industria, 30. Zona Industrial 28108 Alcobendas - Madrid	Prozac	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 14, 28

États membres	Titulaire d'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Voie d'administration + Forme Pharmaceutique	Conditionnement / Taille de l'emballage
Suède	Eli Lilly Sweden AB Box 30037 104 25 Stockholm	Fontex	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml
Suède	Eli Lilly Sweden AB Box 30037 104 25 Stockholm	Fontex	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 98x1 (Dose unique)
Suède	Eli Lilly Sweden AB Box 30037 104 25 Stockholm	Fonzac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 30x1 100x1 (Dose unique)
Suède	Eli Lilly Sweden AB Box 30037 104 25 Stockholm	Fontex	20mg	Comprimé dispersible	Plaquette thermoformée 10, 28, 100 100x1 (Dose unique)
Royaume-Uni	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA	Prozac	20mg/5mL	Solution buvable	Flacon 70 ml
Royaume-Uni	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA	Prozac	20mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 2, 28, 30, 98
Royaume-Uni	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA	Prozac	60mg	Gélule, voie orale	Plaquette thermoformée 7,14, 28, 30, 56, 98

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DU PROZAC ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

- Questions relatives à la qualité

Aucun problème notable n'a été identifié à propos de la qualité.

Les données pharmaceutiques présentées dans le RCP étaient harmonisées, à l'exception des paragraphes qui doivent être introduits à l'échelle nationale par les États membres pour mettre le RCP harmonisé en application (paragraphe 6).

- Questions relatives à l'efficacité

Les divergences qui existaient auparavant entre les RCP des États membres de l'UE incluaient:

Paragraphe 4.1. Indications thérapeutiques

Dans la majorité des États membres de l'Union européenne, l'indication approuvée pour le Prozac est le traitement des épisodes dépressifs majeurs, mais il existe toutefois une divergence à propos des points suivants:

- L'indication relative aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Cette indication est actuellement approuvée dans 13 pays de l'UE, n'a pas été soumise en Belgique et au Luxembourg et a été rejetée aux Pays-Bas et au Danemark.
- L'indication relative à la boulimie. Cette indication est actuellement approuvée dans 14 pays de l'UE, n'a pas été soumise en Belgique et au Luxembourg et a été rejetée en France.
- L'indication relative au trouble dysphorique prémenstruel (PMDD). Cette indication est actuellement autorisée dans 4 pays de l'UE, n'a pas été soumise en France, a été retirée dans 3 pays de l'UE (Finlande, Pays-Bas et Norvège), a été rejetée dans 3 pays de l'UE (Allemagne, Espagne et Danemark) et est encore en attente dans 6 pays de l'UE.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Prozac, le CPMP était d'avis que les épisodes dépressifs majeurs, les troubles obsessionnels compulsifs et la boulimie pourraient être inclus dans le paragraphe 4.1 « Indications thérapeutiques » du RCP harmonisé. Le CPMP estimait toutefois que l'indication relative au syndrome de dysphorie prémenstruelle (PMDD) ne pouvait pas être incluse dans le paragraphe « Indications thérapeutiques du RCP harmonisé» pour les raisons suivantes:

le CPMP a fait remarquer que le PMDD n'est pas une entité clinique bien établie en Europe. Ce syndrome ne rentre pas dans la classification internationale des maladies (CIM) et ne constitue qu'un diagnostic de recherche dans le DSM-IV. Le fait que certaines femmes présentant des symptômes prémenstruels moins prononcés puissent faire l'objet d'un diagnostic erroné de PMDD aboutissant à une utilisation inappropriée très répandue de la fluoxétine, à court et à long terme, soulève des inquiétudes considérables.

Plusieurs insuffisances ont été détectées dans les deux études de base multicentriques, contrôlées versus placebo, en double aveugle et randomisées, que le TAMM a fourni au CPMP pour étayer l'indication relative au PMDD:

1. Étude C019: *une étude portant sur une administration continue pendant six cycles* à des femmes souffrant de LLPDD (ancienne définition du PMDD). Il s'agit d'une étude trois bras portant sur un groupe sous placebo, un groupe recevant 20 mg/jour de fluoxétine et un groupe recevant 60 mg/jour de fluoxétine. Un nombre total de 320 patients ont été randomisés et 172 sont parvenus au terme de l'étude. Le principal critère d'efficacité était "les changements pendant la phase lutéale de la moyenne relevée sur l'échelle visuelle analogique de l'humeur en 3 points (dysphorie, irritabilité et tension).

2. Étude HCJN: *une étude portant sur l'administration intermittente pendant trois cycles* (traitement administré quotidiennement pendant la phase lutéale uniquement) à des femmes souffrant de PMDD. Il s'agit d'une étude trois bras portant sur un groupe placebo, un groupe recevant 10 mg/jour de fluoxétine et un groupe recevant 20 mg/jour de fluoxétine. Un nombre total de 260 patientes ont été randomisées et 216 sont parvenues au terme de l'étude.
Le principal critère d'efficacité était " le changement pendant la phase lutéale du score moyen à la DRSP (Daily Record of Severity of Problems ou DRSP) échelle portant sur l'évaluation quotidienne de la gravité des problèmes ".

Les deux études ont fait apparaître une amélioration du principal critère d'efficacité dans le groupe recevant 20 mg/jour de fluoxétine. Ces études excluaient spécifiquement les femmes sous contraceptif orale. Le CPMP a noté que la contraception orale ne semble pas supprimer les symptômes du PMDD et que la symptomatologie répondant aux critères du DSM-IV pour le PMDD a été observée chez des femmes prenant des contraceptifs oraux. Il est par conséquent possible que la fluoxétine puisse être largement prescrite dans la vaste sous population des utilisatrices de contraceptifs oraux souffrant de PMDD chez lesquelles la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été étudiées.

Dans le DSM-IV, le diagnostic du PMDD repose sur la présence d'au moins cinq des onze éléments de diagnostic incluant au moins l'un des quatre critères majeurs : dépression, anxiété/tension, colère/irritabilité persistante, labilité affective. Le CPMP a noté que la principale mesure d'efficacité dans l'étude continue sur six cycles (étude CO19) ne tenait compte que des trois premiers de ces critères majeurs (dépression, anxiété et irritabilité) et ne prenait en compte ni la labilité affective ni aucun des ses sept autres critères mineurs. La validité de la principale mesure d'efficacité est donc douteuse et les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure d'une façongénérale. De plus, on a observé un grand nombre de sorties d'essai (148 sur les 320 patientes randomisées pour l'étude). L'effet placebo (6%) était exceptionnellement faible, ce qui pourrait suggérer que la population incluse dans cet essai était très sélectionnée et pourrait ne pas être représentative de la population souffrant de PMDD que l'on rencontre dans la pratique clinique. La validité externe de cette étude est donc douteuse.

En ce qui concerne l'étude *portant sur l'administration intermittente pendant 3 cycles* (Étude HCJN), le CPMP a noté qu'aucune distinction n'était effectuée entre PMDD sévère, modéré et léger, et qu'aucun seuil clair déterminant des troubles sévères qui pourraient justifier une pharmacothérapie n'était établi pour la DRSP (Evaluation quotidienne de la gravité des problèmes).

Le PMDD est un trouble chronique qui apparaît en moyenne à l'âge de 26 ans et dont les symptômes s'aggravent souvent avec le temps. Une rechute immédiatement après l'interruption du traitement impliquerait un traitement de très longue durée. Une femme en bonne santé pourrait être exposée à ce traitement pendant trente ans, c'est-à-dire pendant la majeure partie de la période pendant laquelle elle est apte à procréer. C'est pourquoi, le CPMP est d'avis qu'il serait nécessaire de disposer de données sur l'efficacité et la sécurité de la fluoxétine grâce à des études randomisées au long cours. Mais on ne dispose actuellement pas de ces données. De plus, le développement d'une accoutumance à la fluoxétine n'a été étudié dans aucune de ces deux études.

Les problèmes majeurs concernant l'indication relative au PMDD ont été abordés par le TAMM au cours d'une audition qui a eu lieu devant le CPMP le 24 juillet 2002. Les principaux points traités par le TAMM étaient les suivants : le diagnostic et la gravité du PMDD, les preuves d'une efficacité au long cours de la fluoxétine sur le PMDD, les rechutes et l'état de manque après l'arrêt du traitement

par la fluoxétine et l'usage concomitant de contraceptifs oraux. Après cette présentation, les représentants du TAMM ont discuté avec les membres et les experts du CPMP de ces problèmes majeurs.

Le CPMP est parvenu à la conclusion que, puisque les deux études fournies par le TAMM ne permettent pas de tirer une conclusion définitive en particulier en ce qui concerne la posologie optimale (administration continue versus intermittente), la durée du traitement ou l'efficacité et la sécurité à long terme, l'indication relative au PMDD ne peut pas être incluse dans le paragraphe «Indications thérapeutiques». Toutefois, les deux études pivots soumises doivent être décrites dans le paragraphe 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques» du RCP harmonisé.

Le CPMP a considéré que le texte suivant est le plus approprié pour le paragraphe 4.1. «Indications thérapeutiques harmonisées».

4.1 Indications thérapeutiques

Épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisés)

Troubles obsessionnels compulsif.

Boulimie: « Nom de fantaisie » est indiqué en complément d'une psychothérapie dans le réduction des crises de boulimie et des vomissements ou prise de purgatifs.

Paragraphe 4.2. Posologie et mode d'administration

Le TAMM a été invité à étayer scientifiquement les informations divergentes entre les États membres et à proposer et justifier une formulation commune.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Prozac, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour le paragraphe 4.2 «Posologie».

4.2 Posologie et mode d'administration

Administration orale chez les adultes uniquement.

Episodes dépressifs majeurs
Adultes et sujets âgés : 20 mg/jour à 60 mg/jour. La posologie initiale recommandée est de 20 mg/jour. Bien qu'il existe un risque d'augmentation des effets indésirables à des doses supérieures à 20 mg/jour, une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas de non-réponse après trois semaines de traitement.

Conformément au consensus de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le traitement par antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois.

Troubles obsessionnels compulsifs - Adultes et sujets âgés : 20 mg/jour à 60 mg/ jour. La posologie initiale recommandée est de 20 mg/jour. Bien qu'il existe un risque d'augmentation des effets indésirables à des doses supérieures à 20 mg/jour, une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas de non-réponse après deux semaines de traitement. En l'absence d'amélioration dans les 10 semaines, le traitement par fluoxétine devra être reconsidéré. Si la réponse thérapeutique est favorable, le traitement sera poursuivi et la posologie sera ajustée au cas par cas. Bien qu'aucune étude n'ait pu apporter de réponse concernant la durée du traitement par la fluoxétine, les troubles obsessionnels compulsifs constituent une pathologie chronique, il est donc raisonnable de poursuivre le traitement au-delà de 10 semaines chez les

patients qui répondent au traitement. L'ajustement de la posologie devra se faire avec précaution, au cas par cas, afin de maintenir le traitement à la posologie minimale efficace. La nécessité de poursuivre le traitement devra être évaluée périodiquement. Certains médecins préconisent une psychothérapie comportementale concomitante chez les patients ayant répondu favorablement au traitement médicamenteux.

L'efficacité à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été démontrée dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

Boulimie - Adultes et sujets âgés : une posologie de 60 mg/jour est recommandée.
L'efficacité à long terme (plus de 3 mois) n'a pas été démontrée dans le traitement de la boulimie.

Toutes les indications : La posologie recommandée peut être augmentée ou diminuée. Des posologies supérieures à 80 mg/jour n'ont pas été évaluées.

La fluoxétine peut être administrée en une seule ou plusieurs prises journalières, pendant ou en dehors des repas.

En cas d'arrêt du traitement, les substances actives persistent dans l'organisme pendant plusieurs semaines. Cela doit être pris en compte lors de l'initiation ou l'arrêt du traitement. Une diminution progressive du traitement n'est pas nécessaire chez la majorité des patients.

La gélule et la solution buvable sont des formes bio-équivalentes.

Enfants : L'efficacité et la tolérance n'ayant pas été étudiées chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans), l'utilisation de la fluoxétine dans cette tranche d'age n'est pas recommandée.

Sujets âgés : La prudence s'impose en cas d'augmentation de la posologie ; la posologie journalière ne doit généralement pas excéder 40 mg. Toutefois, la posologie maximale recommandée est de 60 mg/jour.

Une posologie inférieure ou intermittente (20 mg un jour sur deux par exemple) devra être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec 'nom de fantaisie' (cf. rubrique 4.5 Interactions).

- Questions relatives à la sécurité

Paragraphe 4.3. Contre-indications

Le TAMM a été invité à proposer et à justifier scientifiquement un libellé commun pour toute l'UE puisqu'il a été considéré que le texte concernant les contre-indications présente des différences considérables entre les États membres, en particulier en ce qui concerne les points suivants:

- La contre indication associée au pimozide (approuvée en France uniquement).

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Prozac, le texte harmonisé le plus approprié pour le paragraphe 4.3. «Contre-indications » a été approuvé (voir Annexe III). Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques.

Paragraphe 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Après avoir étudié la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Prozac, le texte harmonisé le plus approprié pour

le paragraphe 4.4. «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » a été approuvé (voir Annexe III). Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques.

Toutes les autres rubriques du RCP ont été harmonisées suite à l'arbitrage (voir les exceptions ci-dessous; aspects administratifs).

Aspects administratifs

Les autres rubriques du RCP qui n'étaient pas harmonisés et qui doivent être introduits au niveau national par les États membres pour mettre en application le RCP harmonisé sont les suivantes: TAMM, numéro d'autorisation de mise sur le marché, date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation, date de mise à jour du texte.

Rapport bénéfice/risque
D'après la documentation fournie par le TAMM et en se fondant sur la discussion scientifique au sein du Comité, le CPMP a considéré que le rapport bénéfice/risque du Prozac est favorable pour l'utilisation dans les épisodes dépressifs majeurs, les troubles obsessionnels compulsifs et la boulimie.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU (DES) RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- L'arbitrage était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit,
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché a été évalué en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du Comité,

le CPMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est défini à l'annexe III de l'avis. Les divergences majeures identifiées au début de la saisine ont été résolues.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<Prozac et dénominations associées – voir Annexe I> <dosage> <forme pharmaceutique>

(A mettre en œuvre au plan national)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque <gélule><comprimé dispersible> contient <dosage> de fluoxétine.

5 ml de <solution buvable><poudre reconstituée pour suspension> contient 20 mg de fluoxétine.

Pour les excipients, cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Gélule.

Solution buvable.

Poudre pour suspension orale

(Description de la forme pharmaceutique à mettre en œuvre au plan national)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Episode dépressif majeur (c'est à dire caractérisés).

Troubles obsessionnels compulsif.

Boulimie : 'nom de fantaisie' est indiqué en complément d'une psychothérapie dans la réduction des crises de boulimie et des vomissements ou prise de purgatifs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Administration orale chez les adultes uniquement.

Episodes dépressifs majeurs
Adultes et sujets âgés : 20 mg/jour à 60 mg/jour. La posologie initiale recommandée est de 20 mg/jour. Bien qu'il existe un risque d'augmentation des effets indésirables à des doses supérieures à 20 mg/jour, une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas de non-réponse après trois semaines de traitement.

Conformément au consensus de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le traitement par antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois.

Troubles obsessionnels compulsifs - Adultes et sujets âgés : 20 mg/jour à 60 mg/ jour. La posologie initiale recommandée est de 20 mg/jour. Bien qu'il existe un risque d'augmentation des effets indésirables à des doses supérieures à 20 mg/jour, une augmentation de la posologie peut être

envisagée en cas de non-réponse après deux semaines de traitement. En l'absence d'amélioration dans les 10 semaines, le traitement par fluoxétine devra être reconsidéré. Si la réponse thérapeutique est favorable, le traitement sera poursuivi et la posologie sera ajustée au cas par cas. Bien qu'aucune étude n'ait pu apporter de réponse concernant la durée du traitement par la fluoxétine, les troubles obsessionnels compulsifs constituent une pathologie chronique, il est donc raisonnable de poursuivre le traitement au-delà de 10 semaines chez les patients qui répondent au traitement. L'ajustement de la posologie devra se faire avec précaution, au cas par cas, afin de maintenir le traitement à la posologie minimale efficace. La nécessité de poursuivre le traitement devra être évaluée périodiquement. Certains médecins préconisent une psychothérapie comportementale concomitante chez les patients ayant répondu favorablement au traitement médicamenteux.

L'efficacité à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été démontrée dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

Boulimie - Adultes et sujets âgés : une posologie de 60 mg/jour est recommandée.
L'efficacité à long terme (plus de 3 mois) n'a pas été démontrée dans le traitement de la boulimie.

Toutes les indications : La posologie recommandée peut être augmentée ou diminuée. Des posologies supérieures à 80 mg/jour n'ont pas été évaluées.

La fluoxétine peut être administrée en une seule ou plusieurs prises journalières, pendant ou en dehors des repas.

En cas d'arrêt du traitement, les substances actives persistent dans l'organisme pendant plusieurs semaines. Cela doit être pris en compte lors de l'initiation ou l'arrêt du traitement. Une diminution progressive du traitement n'est pas nécessaire chez la majorité des patients.

La gélule et la solution buvable sont des formes bio-équivalentes.

Enfants : L'efficacité et la tolérance n'ayant pas été étudiées chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans), l'utilisation de la fluoxétine dans cette tranche d'age n'est pas recommandée.

Sujets âgés : La prudence s'impose en cas d'augmentation de la posologie ; la posologie journalière ne doit généralement pas excéder 40 mg. Toutefois, la posologie maximale recommandée est de 60 mg/jour.

Une posologie inférieure ou intermittente (20 mg un jour sur deux par exemple) devra être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec 'nom de fantaisie' (cf. rubrique 4.5 Interactions).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la fluoxétine ou à l'un de ses excipients.

Inhibiteurs de la Monoamine Oxidase (*IMAO)* : Des réactions graves, parfois fatales, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement associant un ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) avec un IMAO (Inhibiteur de la Monoamine Oxidase), et chez des patients ayant débuté un traitement par IMAO qui avaient récemment interrompu leur traitement par ISRS. Le traitement par fluoxétine ne peut être initié que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif.

Certains patients ont présenté un tableau évocateur d'un syndrome sérotoninergique (pouvant ressembler et être diagnostiqué comme un syndrome malin des neuroleptiques). La Cyproheptadine ou le dantrolene peut être utile chez ces patients. La symptomatologie d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO comprend : hyperthermie, rigidité, myoclonies, troubles du système nerveux autonome

avec risques de variations rapides des fonctions vitales, troubles neuropsychiques comprenant confusion, irritabilité et agitation importante pouvant évoluer vers un délire et un coma.

Par conséquent, la fluoxétine est contre-indiquée en association avec un IMAO non sélectif. De même, un délai d'au moins 5 semaines est nécessaire entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'initiation d'un traitement par IMAO. Si la fluoxétine a été prescrite de façon chronique et/ou à de fortes doses, un délai plus long doit être envisagé.

L'association à un IMAO sélectif n'est pas recommandée; le traitement par fluoxétine peut être initié le jour suivant l'arrêt du traitement par IMAO sélectif (tel que le moclobémide).

4.4. Mises en gardes et précautions particulières d'emploi

Mises en gardes

Rash et réactions allergiques: Des rash, des réactions anaphylactoïdes et des manifestations systémiques progressives, parfois graves (impliquant la peau, les reins, le foie ou les poumons) ont été rapportés. Dès l'apparition d'un rash ou de toute autre manifestation allergique pour laquelle aucune autre étiologie n'a pu être identifiée, l'arrêt de la fluoxétine s'impose.

Précautions d'emploi

Convulsions : Lors d'un traitement antidépresseur, il existe un risque de convulsion. Par conséquent, comme avec d'autres antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être initié avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement doit être interrompu chez tout patient présentant une crise d'épilepsie ou une augmentation de la fréquence de celles-ci. La fluoxétine doit être évitée chez les patients présentant une épilepsie instable ; une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une épilepsie contrôlée.

Manie: Les antidépresseurs doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie. Comme avec tous les antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être interrompu chez les patients présentant un état maniaque.

Fonction hépatique/rénale: La fluoxétine est largement métabolisée par le foie et éliminée par les reins. Une posologie inférieure ou moins fréquente (un jour sur deux par exemple) est recommandée lors d'une insuffisance hépatique. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min), nécessitant une dialyse, et traités par la fluoxétine à la posologie de 20 mg/jour pendant 2 mois, aucune différence des concentrations plasmatiques de fluoxétine ou norfluoxétine n'a été observée par rapport aux contrôles réalisés chez des patients avec une fonction rénale normale.

Cardiopathie : Aucune anomalie de conduction entraînant un bloc cardiaque n'a été observée sur les ECG réalisés chez 312 patients ayant reçu de la fluoxétine dans des études cliniques en double aveugle. Cependant, l'expérience clinique étant limitée chez les patients présentant une cardiopathie aiguë, la prudence est recommandée.

Perte de poids : Une perte de poids peut survenir chez les patients traités par la fluoxétine, mais cet amaigrissement est généralement proportionnel au poids corporel initial.

Diabète : Chez les patients diabétiques, la glycémie peut être perturbée lors d'un traitement par ISRS. Des hypoglycémies au cours du traitement et des hyperglycémies à l'arrêt du traitement par fluoxétine ont été rapportées. La posologie de l'insuline et/ou du traitement antidiabétique oral devra éventuellement être ajustée.

Suicide : Comme lors de tout traitement par antidépresseur, l'amélioration peut ne pas survenir dans les premières semaines de traitement ; une surveillance clinique étroite des patients est donc nécessaire en début de traitement. La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente à la dépression et le

risque peut persister jusqu'à la survenue d'une rémission significative. L'expérience clinique a montré que lors du traitement de la dépression et quelle que soit la thérapeutique utilisée, le risque suicidaire peut augmenter en début de traitement.

Hémorragie : Des cas de saignements cutanés à type d'ecchymoses et de purpura ont été rapportés au cours des traitements par ISRS. Les ecchymoses ont été rapportées comme un effet indésirable peu fréquent lors d'un traitement par la fluoxétine. D'autres manifestations hémorragiques (tels que les hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéo-muqueux) ont rarement été signalées. Une attention particulière est recommandée chez les patients traités par ISRS, surtout chez ceux traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (tels que les antipsychotiques atypiques comme la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les AINS) ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase.

Electroconvulsivotherapie (ECT): Quelques cas rares de prolongation de crises convulsives ont été rapportés chez des patients traités par fluoxétine et ECT, une prudence particulière est donc recommandée.

Millepertuis : Une augmentation des effets sérotoninergiques constituant un syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'association des ISRS avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Un syndrome sérotoninergique ou des événements de type syndrome malin des neuroleptiques ont été rarement rapportés au cours d'un traitement par fluoxétine, particulièrement lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (parmi lesquels le L-tryptophane) et/ou avec des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant engager le pronostic vital du patient, le traitement par fluoxétine doit être interrompu si de tels événements apparaissent (caractérisés par la présence concomitante de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysfonctionnement du système nerveux autonome avec possible fluctuation rapide des signes vitaux, modification de l'état mental incluant confusion, irritabilité, agitation importante évoluant vers un délire et coma) et un traitement symptomatique d'appoint doit être initié.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Demi-vie: Les longues demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine doivent être prises en compte (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques) lors des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (par exemple lors du changement d'un traitement par fluoxétine par un autre traitement antidépresseur).

Inhibiteurs de la Monoamine Oxidase : (cf. rubrique 4.3 Contre-indications).
Association déconseillée :
IMAO-A (cf. rubrique 4.3 Contre-indications)

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :
IMAO-B (sélégiline): risque de syndrome sérotoninergique. Une surveillance clinique est recommandée.

Phénytoïne : Des modifications des concentrations plasmatiques ont été observées lors de l'association de la phenytoïne à la fluoxétine. Dans certains cas, des signes de toxicité sont apparus. Ceci doit être pris en compte lors de la surveillance clinique du patient et du contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

Médicaments sérotoninergiques : L'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (tels que le tramadol, les triptans) peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique.

L'utilisation concomitante des triptans entraîne un risque supplémentaire de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle.

Lithium et tryptophane : Des syndromes sérotoninergiques ayant été rapportés lors de la prise concomitante d'ISRS avec le lithium ou le tryptophane, la prudence s'impose lors d'une utilisation concomitante de fluoxétine avec ces médicaments. Une surveillance médicale plus étroite et plus fréquente s'impose en cas d'association de la fluoxétine avec le lithium.

Isoenzyme CYP2D6 : Le métabolisme de la fluoxétine (comme celui des antidépresseurs tricycliques et autres antidépresseurs sélectifs de la sérotonine) dépend du CYP2D6 ; un traitement concomitant avec des médicaments dépendant de ce même système enzymatique est donc susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses. Le traitement associant des médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme doit être initié ou ajusté à la dose minimale efficace lorsque l'indice thérapeutique de ce type de médicaments est étroit (cas de la flécaïne, l'encainide, la carbamazépine et les antidépresseurs tricycliques). Cette précaution s'impose également si la fluoxétine a été prise au cours des 5 semaines précédentes.

Anticoagulants oraux : Une perturbation des effets anti-coagulants (biologiques et/ou cliniques), variable selon les cas mais entraînant une augmentation des saignements, a rarement été rapportée lors de l'administration concomitante de fluoxétine et d'anticoagulants oraux. Un bilan de la coagulation (taux de prothrombine et INR) doit être réalisé chez les patients recevant de la warfarine lors de l'initiation ou de l'arrêt du traitement par fluoxétine (cf. rubrique 4.4 Mises en garde Précautions d'emploi - *Hémorragies*).

Electroconvulsivotherapie (ECT): De rares cas de crises convulsives prolongées ont été rapportés chez des patients traités par fluoxétine et recevant une ECT. La prudence s'impose chez ces patients.

Alcool : Au cours de tests spécifiques, la fluoxétine n'a pas entraîné d'élévation de l'alcoolémie ou d'augmentation des effets de l'alcool. Toutefois, l'alcool est déconseillé lors d'un traitement par ISRS.

Millepertuis : Une augmentation des effets sérotoninergiques, tel qu'un syndrome sérotoninergique, peut survenir lors de la prise concomitante d'ISRS et de préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse : Les données provenant d'un nombre important de grossesses exposées n'ont pas révélé d'effet tératogène de la fluoxétine. La fluoxétine peut être utilisée au cours de la grossesse, mais une prudence particulière est conseillée notamment en fin de grossesse ou juste avant l'accouchement, en raison des effets rapportés chez les nouveau-nés tels que : irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil.
Ces symptômes peuvent être le signe d'effets sérotoninergiques ou d'un syndrome de sevrage. Le délai d'apparition ou la durée de ces symptômes peuvent être liés à la longue demi-vie de la fluoxétine (4-6 jours) et de son métabolite actif, la norfluoxétine (4-16 jours).

Allaitement : La fluoxétine et son métabolite la norfluoxétine sont sécrétés dans le lait maternel. Des événements indésirables ont été rapportés chez des enfants allaités par des mères traitées par fluoxétine. Si un traitement par fluoxétine s'avère nécessaire, l'arrêt de l'allaitement doit être envisagé. Cependant, si l'allaitement est poursuivi, la dose minimale efficace de fluoxétine devra être prescrite.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bien qu'il ait été démontré que la fluoxétine n'affecte pas les performances psychomotrices chez des volontaires sains, tout médicament psycho-actif peut entraîner une diminution de l'attention et des

capacités de réaction. Il convient donc de prévenir de ce risque les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables peuvent diminuer en intensité et en fréquence lors de la poursuite du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.

Comme pour tous les ISRS, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Troubles généraux : Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, oedème de Quincke) (cf. rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi), tremblements, syndrome sérotoninergique, photosensibilité, très rares cas de syndrome de Lyell.

Appareil digestif : Troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausée, vomissements, dyspepsie, dysphagie, dysgueusie), bouche sèche. Rares anomalies des fonctions hépatiques. Très rares cas d'hépatite idiosyncrasique.

Système nerveux : Céphalées, troubles du sommeil (parasomnies, insomnie, somnolence..), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue, euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies,..), convulsion et agitation psychomotrice. Très rares cas de syndromes sérotoninergiques.

Troubles psychiatriques : Hallucinations, réaction maniaque, confusion, agitation, anxiété et symptômes associés (telle que la nervosité), troubles de la concentration et du cours de la pensée (telle que la dépersonnalisation), attaques de panique (ces symptômes pouvant être dus à la maladie elle-même).

Appareil uro-génital: Rétention urinaire, pollakiurie. Troubles sexuels (éjaculation retardée ou anejaculation, anorgasmie), priapisme, galactorrhée.

Troubles divers : Alopécie, bâillements, trouble de la vision (telles que vision trouble, mydriases), sudation excessive, vasodilatation, arthralgie, myalgie, hypotension orthostatique, ecchymoses. D'autres manifestations hémorragiques (tels que les hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéo-muqueux) ont rarement été rapportés (cf. rubrique 4.4 Mises en garde Précautions d'emploi - *Hémorragies*).

Hyponatrémie : De rares cas d'hyponatrémie (dont certains avec des concentrations inférieures à 110 mmol/l) ont été rapportés. Cette hyponatrémie est réversible à l'arrêt du traitement par la fluoxétine. Certains cas ont été possiblement dus au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et chez des patients prenant des diurétiques ou hypovolémiques.

Système respiratoire: Pharyngite, dyspnée. De rares atteintes pulmonaires (avec des lésions inflammatoires histologiques non spécifiques et/ou une fibrose) ont été rapportés. La dyspnée peut être le seul symptôme avant-coureur.

Des symptômes de sevrage ont été rapportés à l'arrêt des ISRS ; toutefois, il ne semble pas que cela soit lié à une dépendance. Les symptômes communément rapportés sont : sensation vertigineuse, paresthésie, céphalée, anxiété et nausée ; la majorité d'entre eux est modérée et limitée. La fluoxétine a rarement été associée à de tels symptômes. Les concentrations plasmatiques de la fluoxétine et de la norfluoxétine diminuant progressivement à l'arrêt du traitement, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez la plupart des patients.

4.9. Surdosage

Les cas de surdosage à la fluoxétine seule sont habituellement d'évolution peu sévère. Les symptômes retrouvés sont : nausées, vomissements, convulsions, troubles cardiovasculaires allant des arythmies asymptomatiques à l'arrêt cardiaque, atteinte pulmonaire et troubles du système nerveux central pouvant aller de l'agitation jusqu'au coma. Les cas de décès attribués au surdosage par la fluoxétine seule ont été extrêmement rares. Une surveillance cardiaque et des fonctions vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la fluoxétine.

Les techniques de diurèse forcée, de dialyse, d'hémoperfusion et d'exsanguino-transfusion sont probablement sans bénéfice pour le patient. Le charbon activé, qui peut être utilisé avec le sorbitol, peut s'avérer aussi, voire plus efficace qu'un traitement émétique ou un lavage gastrique. La prise en charge du surdosage doit tenir compte de la possibilité d'une poly-intoxication médicamenteuse. Une surveillance médicale prolongée peut s'avérer nécessaire chez les patients ayant pris des quantités excessives d'antidépresseurs tricycliques et traités ou ayant été récemment traités par fluoxétine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, et c'est probablement ce qui explique son mécanisme d'action. La fluoxétine n'a pratiquement pas d'affinité pour les autres récepteurs tels que les récepteurs α_1-, α_2-, et β-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques$_1$ (H_1), muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Episodes Dépressifs majeurs : Des études cliniques contrôlées, versus placebo et comparateur actif, ont été réalisées chez des patients présentant un diagnostic d'épisode dépressif majeur. Selon l'échelle de dépression Hamilton (HAM-D), 'nom de fantaisie' s'est montré significativement plus efficace que le placebo. Dans ces études, 'nom de fantaisie' a montré un taux de réponse (défini par une diminution de 50% du score de l'HAM-D) et de rémission significativement supérieur, comparativement au placebo.

Trouble Obsessionnel Compulsif : Dans les études cliniques réalisées à court terme (moins de 24 semaines), la fluoxétine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo. Un effet thérapeutique à la posologie de 20 mg/jour a été démontré ; cependant il a été observé que des posologies supérieures (40 à 60 mg/jour) donnaient un taux de réponse supérieur. Les études cliniques réalisées à long terme (trois études à court terme en phase d'extension et une étude portant sur la prévention de la rechute) n'ont pas confirmé une efficacité à long terme.

Boulimie : Au cours des études cliniques réalisées à court terme (moins de 16 semaines) réalisées chez des patients traités en ambulatoires et répondant aux critères diagnostiques du DSM-III-R de Boulimie, la fluoxétine à la posologie de 60 mg/jour s'est montrée significativement plus efficace que le placebo dans la réduction des hyperphagies boulimiques et des vomissements ou prise de purgatifs. Cependant, aucune conclusion ne peut être établie sur le maintien de l'efficacité à long terme.

Deux études versus placebo ont été menées chez des patientes souffrant de Trouble Dysphorique prémenstruel défini selon les critères diagnostiques du DSM-IV. Les patientes étaient inclues si elles présentaient des symptômes d'intensité suffisamment sévère pour entraîner une détérioration de leurs activités sociale et professionnelle ainsi que leur relation avec autrui. Les patientes sous traitement contraceptif oral étaient exclues de l'étude. Dans la première étude, où une posologie continue de 20 mg/jour a été utilisée pendant une période de 6 cycles, une amélioration des critères principaux d'efficacité (irritabilité, anxiété et dysphorie) a été observée. Dans la seconde étude, où une posologie intermittente (20 mg/jour pendant 14 jours) pendant la phase lutéale a été utilisée pendant une période de 3 cycles, une amélioration des critères principaux d'efficacité (score du « Daily Record of Severity of Problems ») a été observée. Toutefois, ces études ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la durée appropriée du traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La fluoxétine est bien absorbée après administration orale. La biodisponibilité n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

Distribution
La liaison de la fluoxétine aux protéines plasmatiques est élevée (environ 95%). La fluoxétine est largement distribuée (volume de distribution: 20-40 l/kg). Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont obtenues après plusieurs semaines d'administration. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre après une administration prolongée sont similaires aux concentrations observées après 4 ou 5 semaines.

Metabolisme
La fluoxétine a un profil pharmacocinétique non linéaire avec un effet de premier passage hépatique. La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte 6 à 8 heures après l'administration. La fluoxétine est largement métabolisée par le CYP2D6. La fluoxétine est principalement métabolisée au niveau hépatique et donne lieu par déméthylation au métabolite actif la norfluoxétine (déméthylfluoxétine).

Elimination
La demi-vie d'élimination de la fluoxétine est de 4 à 6 jours et celle de la norfluoxétine est de 4 à 16 jours. Ces longues demi-vies entraînent une persistance du produit dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. L'élimination se fait principalement (environ 60 %) par voie rénale. La fluoxétine est sécrétée dans le lait maternel.

Population à risque
- Sujet âgé:
  Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet jeune.
- Insuffisant hépatique :
  En cas d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique), les demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine sont augmentées : elles peuvent atteindre respectivement 7 et 12 jours. Une posologie plus faible ou moins fréquente doit être envisagée.
- Insuffisants rénaux :
  Après administration unique de fluoxétine chez des patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou totale (anurie), les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés comparativement au sujet sain. Toutefois, après administrations répétées, une augmentation du plateau des concentrations plasmatiques à l'équilibre peut être observée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours des tests *in vitro* ou chez l'animal, aucun effet cancérogène, mutagène ou d'altération de la reproduction n'a été mis en évidence.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

(A mettre en œuvre au plan national)

6.2. Incompatibilités

(A mettre en œuvre au plan national)

6.3. Durée de conservation

(A mettre en œuvre au plan national)

6.4. Précautions particulières de conservation

(A mettre en œuvre au plan national)

6.5. Nature et contenance du récipient

(voir Annexe I – à mettre en œuvre au plan national)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

(A mettre en œuvre au plan national)

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir Annexe I – à mettre en œuvre au plan national)

8. NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE / DE RENOUVELLEMENT

10. DATE DE DERNIERE REVISION DU TEXTE